

LEIDRAAD

Diagnostiek en behandeling van patiënten met trombocytopenie met of zonder trombose na COVID-19 vaccinatie

Versie 27 mei 2021



nederlandse internisten vereniging



Nederlandse Vereniging voor Hematologie



Nederlandse Vereniging
voor Neurologie

Inhoud

1. Achtergrond en klinische beeld.....	3
2. Diagnostiek bij trombocytopenie na een recente COVID-19 vaccinatie:.....	4
3. Beleid bij (verdenking) ITP na COVID-19 vaccinatie:.....	4
4. Beleid bij (verdenking) VIPIT/VITT na COVID-19 vaccinatie:.....	5
5. SAMENVATTEND	5
6. Aanvragen spoed HIT-tests bij Sanquin Diagnostiek:.....	6
7. Referenties	6
8. Auteurs	6
9. Stroomschema	7

Opmerkingen vooraf:

Er zijn nog weinig studies beschikbaar over de pathogenese, epidemiologie, preventie en behandeling van VIPIT/VITT (Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia/ Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia) of immuun trombocytopenie (ITP) na COVID-19-vaccinatie. Onderstaande is gebaseerd op de eerste beschrijvingen van patiënten met VIPIT/ VITT [1, 2] of ITP [3] en de laatste inzichten, die weer kunnen veranderen en waarop deze leidraad zal worden aangepast.

Deze leidraad gaat specifiek over patiënten met trombocytopenie ($<150 \times 10^9/l$), met of zonder trombose, na COVID-19 vaccinatie, en niet over *alle* gevallen van trombose na COVID-19 vaccinatie. Het is aan te bevelen om, in geval van de diagnose trombose binnen 4-28 dagen na COVID-19 vaccinatie, het bloedbeeld inclusief trombocytengenetal te controleren. Bij twijfel is laagdrempelig overleg met een stollingsexpert in het eigen ziekenhuis of regionaal UMC aangewezen.

1. Achtergrond en klinische beeld

Na vaccinatie met een COVID-19 vaccin (4-28 dagen nadien, alle types en merken) zijn patiënten met geïsoleerde trombocytopenie en patiënten met trombocytopenie in combinatie met trombose beschreven. De twee belangrijkste mogelijke onderliggende mechanismen zijn:

1. Immuun trombocytopenie door autoantistoffen tegen trombocyten (ITP)
2. Trombocytopenie met of zonder trombose door autoantistoffen tegen plaatjes factor 4 (PF4) (VIPIT/VITT; Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia/ Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia).

Ad 1. Immuun trombocytopenie door autoantistoffen tegen trombocyten (ITP)

Een COVID-19 vaccinatie kan leiden tot vorming van autoantistoffen tegen trombocyten, waardoor een (diepe) trombocytopenie kan ontstaan met of zonder bloedingen [3]. Er is geen verhoogde tromboseneiging.

Patiënt kenmerken bij ITP:

- patiënten met een geïsoleerde trombocytopenie, vaak met petechiën en een bloedingsneiging, verder niet ziek
- normale D-dimeer, normaal fibrinogeen, geen andere stollingsafwijkingen, hemolyse of evidente andere verklaring voor de trombocytopenie

Ad 2. Trombocytopenie met of zonder trombose door autoantistoffen tegen PF4 (VIPIT/VITT)

In zeldzame gevallen (waarschijnlijk minder vaak dan 1:100.000) kan zich na (meestal de eerste) COVID-19 vaccinatie een (diepe) trombocytopenie ontwikkelen, in combinatie met cerebrale veneuze sinustrombose of buikvenetrombose. Ook diepe veneuze trombose (DVT), longembolie (en arteriële trombose) zijn mogelijk. Het klinische beeld kan lijken op een zogenaamde heparine-geïnduceerde trombocytopenie (HIT(T)) maar dan zonder voorafgaande blootstelling aan heparine. Een patiënt kan zich ook presenteren met een bloeding door de trombocytopenie of primair door de trombose zelf (bijvoorbeeld bij cerebrale veneuze sinustrombose). Een eerdere trombose of een bekende genetische trombofilie lijken het risico op VIPIT/VITT niet te vergroten.

Patiënt kenmerken bij VIPIT/VITT:

- patiënt met trombose en/of bloeding
- trombose; vooral cerebrale veneuze sinustrombose en buikvenetrombose, maar ook DVT en longembolie (en arteriële trombose) zijn beschreven
- COVID-19 vaccinatie in de afgelopen 4-28 dagen
- trombocytopenie ($< 150 \times 10^9/L$)
- verhoogde D-dimeer (vaak > 2000 microgram/L)
- verlaagd fibrinogeen (vaak < 1.5 g/L)
- aangetoonde antistoffen tegen plaatjesfactor 4 (PF4)

2. Diagnostiek bij trombocytopenie na een recente COVID-19 vaccinatie:

- vragen naar datum en merk/type COVID-19 vaccin en of dit de eerste of tweede vaccinatie was
- bloedbeeld (Hb, leukocyten, trombocyten), reticulocyten, lever- en nierfunctie, hemolyse parameters (haptoglobine, LDH)
- perifeer bloeduitstrijk (fragmentocyten)
- bij trombocytopenie altijd een pseudotrombocytopenie uitsluiten (trombocyten in citraat meten)
- APTT, PT, fibrinogeen, D-dimeer
- lokale HIT screeningstest **plus** bloed opsturen naar Sanquin (1 grote buis gestold bloed + 1 grote buis sodium-citraat bloed voor ELISA én HIPA); Let op: neem bloed af vóór toediening IVIG!
- laagdrempelig differentiaal diagnose van trombocytopenie uitwerken

Informatie voor het laboratorium:

Lokale HIT-screeningstesten, zoals CLIA test/ Gel agglutinatie test PAGIA/ Lateral-flow immunoassays LFI kunnen vals-negatief zijn. Het inzetten van zowel de lokale HIT screeningstest én van ELISA én HIPA bij Sanquin is op dit moment **altijd** noodzakelijk wegens landelijke uniformering van de testprocedure, diagnose en aanpassingen in de HIPA door Sanquin (modified HIPA) op basis van de literatuur.

Interpretatie uitslag lokale HIT screeningstest:

- HIT screeningstest **negatief**: VIPIT/VITT is niet uitgesloten
- HIT screeningstest **positief**: VIPIT/VITT is niet aangetoond

Interpretatie uitslagen ELISA en HIPA:

- ELISA én HIPA **negatief**: geen VIPIT/VITT
- ELISA en/of HIPA **positief**: bevestigde VIPIT/VITT

3. Beleid bij (verdenking) ITP na COVID-19 vaccinatie:

Algemeen:

- diagnose ITP is het waarschijnlijkst bij een trombocytopenie met negatieve HIT testen (zowel lokale HIT-screeningstest als ELISA gebaseerde immuno-assay en HIPA) bij een patiënt zonder tekenen van trombose en zonder tekenen van diffuse intravasale stolling of hemolyse
- **altijd** overleg met hematoloog in eigen ziekenhuis of regionaal UMC
- meld patiënt bij LAREB

Behandeling (conform richtlijn ITP; [Richtlijnen » Nederlandse Internisten Vereniging \(hematologienederland.nl\)](#))

- indien geen bloedingen en trombocyten $< 30 \times 10^9/L$: dexamethason 40 mg 1dd oraal gedurende 4 dagen of prednison 1 mg/kg 1dd oraal gedurende 1-3 weken
- bij bloeding: IVIG i.v. (1 gram/kg/dag) voor 2 opeenvolgende dagen
- geef alleen een trombocyten transfusie bij een vitale bloedingen na toediening IVIG

4. Beleid bij (verdenking) VIPIT/VITT na COVID-19 vaccinatie:

Algemeen:

- **altijd overleg** met stollingsexpert in eigen ziekenhuis of regionaal UMC
- **contra-indicatie voor alle vormen van (laag-moleculair-gewicht) heparine**
- meld patiënt bij LAREB

Behandeling trombose bij (verdenking) VIPIT/ VITT:

- **therapeutische antistolling:** keuze maken afhankelijk van klinische situatie van patiënt, locatie van de trombose en lokale beschikbaarheid:
 - intraveneus: argatroban of danaparoide (dosering zie Farmacotherapeutisch Kompas)
 - oraal: apixaban (2dd 10 mg voor 1 week gevolgd door 2dd 5 mg) of rivaroxaban (2dd 15 mg voor 3 weken gevolgd door 1dd 20 mg) (let op, bij voorkeur niet geven bij cerebrale veneuze sinustrombose of buikvenetrombose)
 - subcutaan: fondaparinux <50 kg 1dd 5 mg, 50-100 kg 1dd 7,5 mg, > 100kg 1dd 10mg (geef respectievelijk 2, 3, of 4 injecties van 2.5 mg tegelijkertijd), of danaparoide 2-3dd 750 anti-Xa-E na eerst intraveneuze toedieningen (i.v. dosering zie Farmacotherapeutisch Kompas)
- **geef IVIG** i.v. (1 gram/kg/dag) voor 2 opeenvolgende dagen
- **vermijd trombocytentransfusie;** bij bloeding en/of andere overweging voor trombocyten transfusie, overleg met stollingsexpert en pas geven na toedienen IVIG
- overweeg fibrinogeen > 1.0 g/L te houden met fibrinogeen suppletie

Behandeling verdenking VIPIT/VITT zonder geobjectiverde trombose:

- screenen voor (veneuze) trombose door middel van beeldvorming bij afwezigheid van klinische symptomen passend bij een trombose is niet geïndiceerd
- geef **profylactische dosering antistolling** in de vorm van fondaparinux 1dd 2.5 mg subcutaan, danaparoide 2dd 750 anti-Xa-E subcutaan of een DOAC (rivaroxaban 1dd 10mg of apixaban 2dd 2,5mg), waarbij het bloedingsrisico (trombocytopenie!) moet worden afgewogen ten opzichte van het tromboserisico

5. SAMENVATTEND

Behandeling patiënten met (verdenking) ITP na COVID-19 vaccinatie:

- Overleg met hematoloog
 - Indien geen bloedingen en trombocyten < 30x10⁹/L: dexamethason 40 mg 1dd oraal gedurende 4 dagen of prednison 1 mg/kg 1dd oraal gedurende 1-3 weken
 - Bij bloeding: IVIG i.v. 1g/kg/dag voor 2 opeenvolgende dagen
 - Alleen trombocytentransfusie bij vitale bloedingen na toediening IVIG
 - Meld patiënt bij LAREB
-
- Geen heparines
 - Vermijd trombocytentransfusies
 - Met trombose:
 - o geef therapeutische antistolling: i.v. argatroban of i.v. danaparoide (later eventueel omzetten in s.c.), DOAC (rivaroxaban, apixaban) of s.c. fondaparinux
 - o IVIG i.v. 1g/kg/dag voor 2 opeenvolgende dagen
 - Zonder trombose: overweeg profylactisch antistolling: s.c. fondaparinux of s.c. danaparoide of een DOAC (rivaroxaban of apixaban)
 - Meld patiënt bij LAREB

6. Aanvragen spoed HIT-tests bij Sanquin Diagnostiek:

Neem bloed af voor deze diagnostiek **vóór toediening van IVIG!**

Bel voor spoed aanvraag bij verdenking op de bijwerking (VIPIT/VITT):

- tijdens kantooruren 020-5123379
- buiten kantooruren via Sanquin (020-5123000) vragen naar achterwacht IHD

Wanneer worden de tests verricht?

Tests worden alleen overdag ingezet.

- HIT ELISA (antistofdetectie): dagelijks
- HIPA assay (functionele test): di, wo, do en vrij

Materiaal: 1 grote buis gestold bloed + 1 grote buis sodium-citraat bloed verwerkt tot serum en citraat-plasma.

Aanvraagformulier 5 of 10

Aanvraagcode T040 (HIT ELISA) en T041 (HIPA)

Altijd vermelden dat het een VIPIT/VITT verdenking betreft

Voor deze spoedaanvraag verricht Sanquin zowel de ELISA als (modified) HIPA, tenzij daar bezwaar tegen is.

7. Referenties

1. Greinacher A, NEJM april 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2104840
2. Schultz N, NEJM april 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2104882
3. Lee E, Am J Haematol 2021. DOI: 10.1002/ajh.26132

8. Auteurs

- Dr. M.J.H.A. Kruij, *internist-hematoloog namens NIV-NVvH*
- Prof.dr. H.C.J. Eikenboom, *internist-hematologie-vasculaire geneeskunde namens NIV-NVIVG*
- Dr. F.A. Klok, *internist-vasculaire geneeskunde namens NIV-NVIVG*
- Dr. R.E.G. Schutgens, *internist-hematoloog namens NIV-NVvH*
- Dr. M. Coppens, *internist-vasculaire geneeskunde namens NIV-NVIVG*
- Prof.dr. M.V. Huisman, *internist-vasculaire geneeskunde namens NIV-NVIVG*
- Prof.dr. K. Meijer, *internist-hematoloog namens NIV-NVvH*
- Prof.dr. H. ten Cate, *internist-vasculaire geneeskunde namens NIV-NVIVG*
- Prof.dr. S. Middeldorp, *internist-vasculaire geneeskunde namens NIV-NVIVG*
- Dr. M.N. Lauw, *internist-hematoloog namens NIV-NVvH*
- Prof.dr. F.W.G. Leebeek, *internist-hematoloog namens NIV-NVvH*
- Prof.dr. Y.M.C. Henskens, *klinisch chemicus namens NVKC*
- Dr. J. Coutinho, *neuroloog namens NVN*
- Dr. M.H. den Hertog, *neuroloog namens NVN*

9. Stroomschema: Diagnostiek en behandeling van patiënten met trombocytopenie met of zonder trombose na COVID-19 vaccinatie

